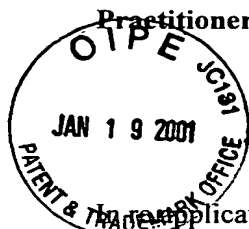


1681



Practitioner's Docket N . U 012473-1

**PATENT
RECEIVED**

JAN 23 2001

TECH CENTER 1500/2900

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application of: Antonio LÓPEZ-CABRERA, et al. Group No.: 1615

Serial No.: 09/660,022

Filed: September 12, 2000

Examiner: --

For: SOLID ORAL PHARMACEUTICAL FORMULATION OF MODIFIED RELEASE THAT
CONTAINS AN ACID LABILE BENZIMIDAZOLE COMPOUND

**Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231**

TRANSMITTAL OF CERTIFIED COPY

Attached please find the certified copy of the foreign application from which priority is claimed for this case:

Country: SPAIN

Application
Number: 9902027

Filing Date: September 13, 1999

WARNING: "When a document that is required by statute to be certified must be filed, a copy, including a photocopy or facsimile transmission of the certification is not acceptable." 37 C.F.R. 1.4(f) (emphasis added).

CERTIFICATE OF MAILING (37 C.F.R. 1.8a)

I hereby certify that this correspondence is, on the date shown below, being deposited with the United States Postal Service with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.

Date: January 16, 2001

Signature

~~Janet I. Cord~~

(type or print name of person certifying)

Clifford J. Mass

Reg. No. 33,778

Tel. No.: (212) 708-1935

Customer No.:


SIGNATURE OF PRACTITIONER

Janet I. Cord

(type or print name of practitioner)

P.O. Address

c/o Ladas & Parry
26 West 61st Street
New York, N.Y. 10023

NOTE: "The claim to priority need be in no special form and may be made by the attorney or agent, if the foreign application is referred to in the oath or declaration, as required by § 1.63." 37 C.F.R. 1.55(a).



OFICINA ESPAÑOLA

de

PATENTES y MARCAS

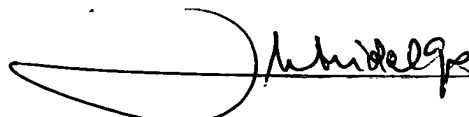
CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 9902027 , que tiene fecha de presentación en este Organismo el 13 de Septiembre de 1999.

Madrid, 27 de septiembre de 2000

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.



M. HIDALGO LLAMAS



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y
MARCAS

INSTANCIA DE SOLICITUD DE:

☒ PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD

NUMERO DE SOLICITUD

P9902027

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN O.E.P.M.

99 SEP 13 10:37

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN LUGAR DISTINTO OEPM

- (1)
☐ SOLICITUD DE ADICION
☐ SOLICITUD DIVISIONAL
☐ CAMBIO DE MODALIDAD
☐ TRANSFORMACION SOLICITUD EUROPEA

(2) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN

MODALIDAD
NUMERO SOLICITUD
FECHA SOLICITUD

MODALIDAD
NUMERO SOLICITUD
FECHA SOLICITUD

(3) LUGAR DE PRESENTACION CODIGO

MADRID

28

(4) SOLICITANTES(S) APELLIDOS O DENOMINACION JURIDICA

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

NOMBRE

DNI

A-08-037236

(5) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE

DOMICILIO Avda. Mare de Deu de Montserrat, 12

LOCALIDAD BARCELONA

PROVINCIA BARCELONA

PAIS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELEFONO

CODIGO POSTAL

08024

CODIGO PAIS

ES

CODIGO NACION

ES

(6) INVENTORES

(7) ☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO EL INVENTOR O UNICO INVENTOR

(8) MODO DE OBTENCION DEL DERECHO

☐ INVENC. LABORAL ☐ CONTRATO ☐ SUCESION

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

COD. NACION

(9) TITULO DE LA INVENCION

FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA ORAL DE LIBERACIÓN MODIFICADA QUE CONTIENE UN COMPUESTO DE BENCIMIDAZOL LÁBIL EN MEDIO ÁCIDO

(10) INVENCION REFERENTE A PROCEDIMIENTO MICROBIOLÓGICO SEGUN ART. 25.2 L.P.

☐ SI

☒ NO

(11) EXPOSICIONES OFICIALES

LUGAR

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Dpto. SECRETARIA GENERAL

REPROGRAFIA

Panamá, 1 - Madrid 28071

(12) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

PAIS DE ORIGEN

COD. PAIS

NUMERO

FECHA

(13) EL SOLICITANTE SE ACOGE A LA EXENCION DE PAGO DE TASAS PREVISTA EN EL ART. 162 L.P.

☐ SI

☒ NO

(14) REPRESENTANTE

APELLIDOS

CARPINTERO LOPEZ

NOMBRE

CODIGO

FRANCISCO

4030

DOMICILIO

C/ Alcalá, 21

LOCALIDAD

MADRID

PROVINCIA

MADRID

COD. POSTAL

28014

(15) RELACION DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN

- ☒ DESCRIPCION. Nº DE PAGINAS..... 24
☒ REIVINDICACIONES. Nº DE PAGINAS. 7
☒ DIBUJOS. Nº DE PAGINAS.....
☒ RESUMEN
☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD
☐ TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

- ☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACION
☐ PRUEBAS
☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS
☐ HOJA DE INFORMACIONES COMPLEMENTARIAS
☒ OTROS

FIRMA DEL FUNCIONARIO

[Firma]

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Francisco Carpintero
P.º

[Firma]

(16) NOTIFICACION DE PAGO DE LA TASA DE CONCESION

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa dación; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 10-10-86.

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

UNE A-4 MOD. 31011



PATENTE

RESUMEN Y GRAFICO

NUMERO DE SOLICITUD

P9902027

FECHA DE PRESENTACION

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA ORAL DE LIBERACIÓN MODIFICADA QUE CONTIENE UN COMPUESTO DE BENCIMIDAZOL LÁBIL EN MEDIO ÁCIDO

La forma farmacéutica está constituida por una pluralidad de pellets que comprenden un núcleo inerte, una capa con el principio activo, una o más capas intermedias que comprenden al menos un sistema de liberación modificada, y una capa externa de recubrimiento entérico. Estos pellets pueden obtenerse aplicando las distintas capas mediante técnicas de recubrimiento de lecho fluido utilizando soluciones o suspensiones acuosas de los componentes de tales capas. Las formas farmacéuticas pueden ser cápsulas de gelatina duras o comprimidos y son adecuadas para su empleo en la prevención y el tratamiento de trastornos relacionados con una secreción de ácido gástrico anormal.

GRAFICO

ESPAÑOLA DE PATENTES

OFICINA



Y MARCAS

DATOS DE PRIORIDAD

(31) NUMERO

(32) FECHA

(33) PAIS

A1

(12) PATENTE DE INVENCION

(21) NUMERO DE SOLICITUD

(22) FECHA DE PRESENTACION

(71) SOLICITANTE (S)

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

DOMICILIO Avda. Mare de Deu de Montserrat, 12

BARCELONA

08024 BARCELONA

(72) INVENTOR (ES)

(73) TITULAR (ES)

(11) N.º DE PUBLICACION

(45) FECHA DE PUBLICACION

(62) PATENTE DE LA QUE ES
DIVISIONARIA

GRAFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(51) Int. Cl.

(54) TITULO

**FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA ORAL DE LIBERACIÓN
MODIFICADA QUE CONTIENE UN COMPUESTO DE
BENCIMIDAZOL LÁBIL EN MEDIO ÁCIDO**

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Dpto. SECRETARÍA GENERAL
REPROGRAFÍA
Panamá, 1 - Madrid 28071

(57) RESUMEN (APORTACION VOLUNTARIA, SIN VALOR JURIDICO)

**FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA ORAL DE LIBERACIÓN MODIFICADA QUE
CONTIENE UN COMPUESTO DE BENCIMIDAZOL LÁBIL EN MEDIO ÁCIDO**

La forma farmacéutica está constituida por una pluralidad de pellets que comprenden un núcleo inerte, una capa con el principio activo, una o más capas intermedias que comprenden al menos un sistema de liberación modificada, y una capa externa de recubrimiento entérico. Estos pellets pueden obtenerse aplicando las distintas capas mediante técnicas de recubrimiento de lecho fluido utilizando soluciones o suspensiones acuosas de los componentes de tales capas. Las formas farmacéuticas pueden ser cápsulas de gelatina duras o comprimidos y son adecuadas para su empleo en la prevención y el tratamiento de trastornos relacionados con una secreción de ácido gástrico anormal.

**FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA ORAL DE LIBERACIÓN MODIFICADA QUE
CONTIENE UN COMPUESTO DE BENCIMIDAZOL LÁBIL EN MEDIO ÁCIDO**

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se refiere a nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada que contienen un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, adecuadas para su administración por vía oral, constituidas por una pluralidad de pellets que comprenden el principio activo, una o más capas intermedias que comprenden,
10 al menos, un sistema de liberación modificada, y una capa externa de recubrimiento entérico. La invención también se refiere al procedimiento para la elaboración de dichos pellets y formas farmacéuticas y al empleo de las mismas en Medicina.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El omeprazol, 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, es un compuesto de bencimidazol
20 adecuado para inhibir la secreción gástrica en mamíferos, en particular, adecuado para la prevención y el tratamiento de trastornos relacionados con la secreción del ácido gástrico, por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison, etc. Otros compuestos de bencimidazol con actividad antiulcerosa son el pantoprazol, lansoprazol y rabeprazol.

25 El omeprazol, al igual que otros compuestos de bencimidazol con interés terapéutico, es un compuesto lábil en medio ácido, lo que ocasiona numerosos problemas a la hora de desarrollar una forma farmacéutica destinada para su administración por vía oral debido a que cuando dicho compuesto entra en contacto con el
30 contenido del estómago, que es un medio fuertemente ácido, se produce su ruptura. Esta labilidad puede ser la responsable de

la variabilidad en la respuesta terapéutica intra- e inter-individual del omeprazol.

Para evitar el contacto entre los compuestos lábiles en medio ácido y el jugo gástrico tras la administración oral de dichos compuestos, se han desarrollado formas farmacéuticas sólidas que comprenden un núcleo que contiene el compuesto lábil en medio ácido y una capa externa que constituye un recubrimiento gastrorresistente que podrían estar separadas por una o más capas intermedias. En algunos casos, no se pueden utilizar recubrimientos entéricos convencionales de naturaleza ácida porque el compuesto activo se descompondría debido al contacto, directo o indirecto, con tal recubrimiento, lo que se pone de manifiesto por una alteración del color y por una disminución en el compuesto activo a lo largo del tiempo.

Existen diversas formas para solucionar el problema relacionado con la estabilidad del compuesto activo. Una de ellas consiste en la creación de un entorno alcalino alrededor del compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, lo que se consigue utilizando sales alcalinas del compuesto de bencimidazol y/o incorporando un compuesto de reacción alcalina en la preparación farmacéutica gastrorresistente [véase, por ejemplo, la solicitud de patente europea EP 0 244 380 y la patente norteamericana US 4.786.505]. Otra forma de solucionar el problema de la estabilidad del compuesto activo se basa en la creación de una barrera física que consigue una separación completa entre el compuesto activo y la capa entérica, evitando así cualquier degradación del compuesto activo, y comprende el empleo de excipientes farmacéuticamente aceptables excepto aquellos que dan una reacción alcalina [véase, por ejemplo, la patente europea EP 0 773 025].

La solicitud de patente europea EP 0 244 380 describe

formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral de sustancias lábiles en medio ácido que comprenden (a) un núcleo que contiene la sustancia activa junto con un compuesto de reacción alcalina, (b) una o varias capas inertes intermedias que contienen los excipientes para los comprimidos que son solubles en agua y se desintegran rápidamente en agua, un polímero formador de película soluble en agua opcionalmente junto con compuestos de reacción alcalina que actúan como reguladores del pH entre el núcleo y la capa externa, y (c) una capa externa constituida por un recubrimiento entérico.

La patente norteamericana US 4.786.505 describe formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral de omeprazol que comprenden (a) un núcleo que comprende omeprazol y un compuesto de reacción alcalina, una sal alcalina de omeprazol y un compuesto de reacción alcalina, o bien solo una sal alcalina de omeprazol, (b) una o varias capas inertes intermedias solubles en agua o que se desintegran rápidamente en agua, y (c) una capa externa constituida por un recubrimiento entérico.

La patente norteamericana US 5.626.875 describe formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral de compuestos de bencimidazol lábiles en medio ácido que comprenden (a) un núcleo formado por gránulos inertes, el compuesto activo, un polímero inerte soluble en agua y excipientes de reacción no alcalina, (b) un recubrimiento inerte dispuesto sobre dicho núcleo, formado por un polímero soluble en agua y excipientes no alcalinos, y (c) una capa externa constituida por un recubrimiento entérico.

Otras formulaciones farmacéuticas de compuestos de bencimidazol se describe en las solicitudes de patente PCT:

- WO 96/01623, que describe una forma de dosificación

comprimida de unidades múltiples que contiene omeprazol o una sal alcalina del mismo, y está compuesta por unidades dispuestas en forma de capas, recubiertas individualmente con un recubrimiento entérico, que contienen el compuesto activo. Estas unidades dispuestas en forma de capas recubiertas entéricamente se mezclan con excipientes para comprimidos y se comprimen juntos; y

- WO 96/01624, que describe una forma de dosificación comprimida de unidades múltiples similar a la descrita en la solicitud PCT WO 96/01623 que contiene como compuesto activo un inhibidor de la H^+K^+ -ATPasa [bomba de protones], lábil en medio ácido, por ejemplo, omeprazol, lansoprazol o pantoprazol.

Un problema que presentan algunas formas farmacéuticas de administración por vía oral de compuestos de bencimidazol lábiles en medio ácido, está relacionado con la semivida plasmática del principio activo. En general, la concentración en plasma de omeprazol administrado mediante cápsulas de gelatina dura que contienen pellets de omeprazol con recubrimiento entérico, presenta un máximo a las 2 horas de su administración que disminuye paulatinamente con el tiempo, lo que origina grandes fluctuaciones de la concentración del principio activo en sangre y tejidos que provocan la necesidad de efectuar administraciones frecuentes del mismo para mantener una concentración eficaz adecuada.

Como es conocido, para que un determinado principio activo pueda ejercer su acción eficientemente es necesario que alcance una concentración en sangre comprendida dentro del intervalo de la denominada "concentración eficaz". La concentración en sangre del principio activo a niveles superiores a los de la concentración eficaz tiende a incrementar la incidencia de efectos secundarios, mientras que a niveles inferiores a los de

la concentración eficaz daría lugar a una débil o nula respuesta farmacológica. Con el fin de conseguir un nivel en sangre del principio activo comprendido en el intervalo de concentración eficaz se han desarrollado diversas formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada que permiten ajustar la liberación y absorción del principio activo al proceso que sigue en cuanto a su biotransformación y eliminación en el organismo, permitiendo de este modo disminuir los efectos secundarios y prolongar la acción del principio activo.

10 A pesar de las numerosas ventajas que *a priori* presentan las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada, no se han descrito muchas formas farmacéuticas de este tipo para la administración de omeprazol u otros compuestos de bencimidazol lábiles en medio ácido.

15 La solicitud de patente PCT WO 98/52547 describe una formulación farmacéutica de un principio activo, por ejemplo, un inhibidor de la bomba de protones tal como el omeprazol, adecuada para su administración oral que comprende una composición para la liberación controlada de un principio activo en el entorno gástrico durante un periodo de tiempo prolongado, constituida por unas microesferas que comprenden un principio activo en el núcleo interior de la microesfera, una capa de control de la velocidad de liberación del principio activo constituida por un polímero insoluble en agua, y una capa externa de un agente bioadhesivo en forma de un polímero catiónico. En general, estas formulaciones actúan liberando el principio activo en el entorno gástrico durante un periodo de tiempo prolongado y se produce una adhesión de las mismas sobre las mucosas.

30 Sería conveniente, por tanto, desarrollar nuevas formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada que

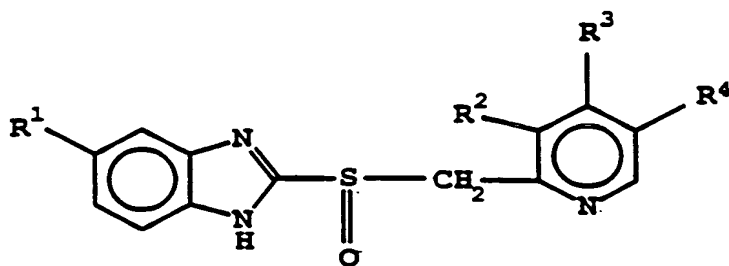
aumenten el arsenal de medios para administrar eficazmente compuestos de bencimidazol lábiles en medio ácido. Sin embargo, por las características propias de este tipo de principios activos, no pueden utilizarse compuestos de naturaleza ácida
5 pues podrían llegar a provocar la descomposición del principio activo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención proporciona una forma farmacéutica sólida de liberación modificada que contiene como principio activo un
10 compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, adecuada para su administración por vía oral, en adelante, forma farmacéutica de la invención, que comprende una pluralidad de pellets que contienen el principio activo, una o más capas intermedias que
15 comprenden, al menos, un sistema de liberación sostenida, y un recubrimiento entérico externo.

En el sentido utilizado en esta descripción, el término "compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido" incluye los compuestos de bencimidazol con interés terapéutico cuya semivida
20 (i) es inferior a 10 minutos en una solución acuosa que tiene un pH inferior a 4, y/o (ii) está comprendida entre 10 minutos y 65 horas en una solución acuosa que tiene un pH de 7, por ejemplo, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol así como los compuestos a los que se hace referencia en la solicitud
25 de patente PCT WO 97/12581.

En una realización particular, dicho compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido es un compuesto de 2[(2-piridil)metilsulfinil]bencimidazol de fórmula (I)



(I)

donde

R¹ es hidrógeno, metoxi o difluorometoxi,

R² es metilo o metoxi,

R³ es metoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o 3-metoxipropoxi, y

R⁴ es hidrógeno o metilo.

Los pellets activos, de liberación modificada y gastrorresistentes, que contienen un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido como principio activo, proporcionados por esta invención, en adelante pellets de la invención, comprenden:

(a) un núcleo inerte;

(b) una capa activa, depositada sobre dicho núcleo inerte (a), formada por un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua, y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables;

(c) una o más capas intermedias que comprenden:

- (i) un recubrimiento inerte no alcalino, formado por un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua y uno o más excipientes inertes aceptables farmacéuticamente; y

5

- (ii) un sistema de liberación modificada que comprende un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua y un polímero inerte, no alcalino, insoluble en agua;

10

estando dispuestas dicha capa o capas intermedias sobre dicha capa activa (b) que recubre al núcleo inerte; y

15

- (d) una capa externa dispuesta sobre dicha capa o capas intermedias (c) que consiste en un recubrimiento entérico.

20

En una realización particular, la capa o capas intermedias (c) de los pellets de la invención, contienen, separadamente,

- (i) una o más capas que constituyen dicho recubrimiento inerte no alcalino; y

25

- (ii) una o más capas que contienen dicho sistema de liberación modificada.

30

En esta realización particular dichas capas de recubrimiento inerte y de liberación modificada están separadas entre sí y constituyen capas independientes. Asimismo, el número de capas de recubrimiento inerte y el número de capas de

liberación modificada es variable al igual que el orden de dichas capas, pudiendo estar intercaladas entre sí. En su forma de ejecución más simple, los pellets de la invención incluidos dentro de esta realización particular comprenden una única capa de recubrimiento inerte y una única capa de liberación modificada. Un ejemplo representativo de esta realización particular de la invención lo constituyen unos pellets gastrorresistentes y de liberación modificada, que contienen un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido como compuesto activo, que comprenden:

(a) un núcleo inerte;

(b) una capa activa, depositada sobre dicho núcleo inerte

(a), formada por un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua, y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables;

(c1) una capa intermedia que constituye un recubrimiento inerte no alcalino dispuesto sobre dicha capa activa;

(b) que recubre al núcleo inerte, formada por un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables;

(c2) una capa intermedia de liberación modificada, depositada sobre dicha capa inerte intermedia (c1) que comprende un polímero inerte, no alcalino soluble en agua y un polímero inerte, no alcalino, insoluble en agua; y

- (d) una capa externa dispuesta sobre dicha capa intermedia de liberación modificada (c2) que consiste en un recubrimiento entérico.

5 En otra realización particular, la capa o capas intermedias (c) de los pellets de la invención, contienen, mezclados entre sí:

- (i) dicho recubrimiento inerte no alcalino; y

10

- (ii) dicho sistema de liberación modificada.

En esta realización particular dichas capas de recubrimiento inerte y de liberación modificada están mezcladas entre sí y constituyen una única capa de espesor variable. Un ejemplo representativo de esta realización particular de la invención lo constituyen unos pellets gastrorresistentes y de liberación modificada, que contienen un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido como compuesto activo, que comprenden:

20

- (a) un núcleo inerte;

25

- (b) una capa activa, depositada sobre dicho núcleo inerte (a), formada por un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua, y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables;

30

- (c) una capa intermedia que comprende (i) un recubrimiento inerte no alcalino formado por un

polímero inerte, no alcalino, soluble en agua y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, y (ii) un sistema de liberación modificada que comprende un polímero inerte, no

5 alcalino, soluble en agua y un polímero inerte, no alcalino, insoluble en agua, estando dispuesta dicha capa intermedia sobre dicha capa activa (b) que recubre al núcleo inerte; y

10 (d) una capa externa dispuesta sobre dicha capa intermedia (c) que consiste en un recubrimiento entérico.

Otra realización particular contemplada dentro del ámbito

15 de la presente invención comprende un pellet "mixto", es decir, un pellet de la invención en el que dicha capa o capas intermedias (c) comprenden una mezcla formada por (1) una o más capas de recubrimiento inerte y una o más capas de liberación modificada, y (2) una mezcla constituida por dicho recubrimiento

20 inerte y dicho sistema de liberación modificada.

El núcleo inerte (a) es una sustancia farmacéuticamente inerte en relación con el principio activo, es decir, que no reacciona con el principio activo bajo las condiciones utilizadas de manera que produzca la descomposición del mismo,

25 y puede estar compuesto por un azúcar, por ejemplo, sacarosa, almidón y sus mezclas. En una realización particular, dichos núcleos inertes están compuestos por una mezcla de sacarosa y almidón de maíz, tienen un tamaño medio comprendido entre 0,3 y 1,4 mm y cumplen los requisitos de la USP (Farmacopea

30 norteamericana) [Monografía de Sugar Spheres, USP NF 18]. En una realización particular, los núcleos inertes (a) están presentes

en el pellet de la invención en una cantidad comprendida entre el 20% y el 70% en peso respecto al total del pellet.

La capa activa (b) comprende (i) un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, preferentemente, un compuesto de fórmula (I), más preferentemente omeprazol, (ii) un polímero inerte soluble en agua, no alcalino, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxipropilcelulosa (HPC) y (iii) uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, tal como, un diluyente, por ejemplo, talco. En el sentido utilizado en esta descripción el término "inerte", aplicado a un polímero o a un excipiente, se refiere a que dichos compuestos no reaccionan bajo las condiciones utilizadas. En una realización particular, la capa activa (b) está presente en el pellet de la invención en una cantidad comprendida entre el 10% y el 50% en peso respecto al total del pellet.

Como se ha mencionado previamente, la capa o capas intermedias (c) comprenden una o más capas de recubrimiento inerte y una o más capas de liberación modificada (es decir, aquellas que contienen el sistema de liberación modificada), separadas entre sí formando una o más capas intermedias o bien mezcladas entre sí formando una única capa intermedia o bien un sistema mixto mezcla de ambas realizaciones. En una realización particular, la capa o capas intermedias (c) está(n) presente(s) en el pellet de la invención en una cantidad comprendida entre el 5% y el 30% en peso respecto al total del pellet.

La capa o capas de recubrimiento inerte comprenden (i) un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua, tal como HPMC o HPC y (ii) uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, tal como un diluyente, por ejemplo, talco, y un pigmento, por ejemplo, dióxido de titanio.

La capa o capas de liberación modificada comprende(n) un

sistema de liberación modificada que comprende un polímero inerte, no alcalino, insoluble en agua, por ejemplo, etilcelulosa (EC) o un copolímero de metacrilato de amonio [Eudragit® RS y RL30D], junto con un polímero inerte, no
5 alcalino, soluble en agua tal como HPMC. Esta(s) capa(s) proporciona(n) el carácter retardante y de liberación modificada del compuesto activo. La relación polímero insoluble:polímero soluble presente en esta(s) capa(s) puede variar entre unos límites muy amplios. Variando la cantidad de polímero insoluble
10 frente a la de polímero soluble se consigue un mayor o menor efecto retardante [en general, aumentando la cantidad de polímero insoluble frente a la cantidad de polímero soluble, la liberación del principio activo se hace más lenta]. En una realización particular, el sistema de liberación modificada está
15 presente en el pellet de la invención, típicamente, en una cantidad del 10% en peso respecto al pellet.

La capa externa (d) dispuesta sobre dicha capa o capas intermedias (c) constituye el recubrimiento entérico y está compuesta por (i) un polímero gastrorresistente, tal como un
20 copolímero metacrílico, por ejemplo un copolímero formado por ácido metacrílico y ésteres del ácido metacrílico, (ii) un plastificante, por ejemplo, citrato de trietilo o similar, y (iii) uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, talco. En una realización particular,
25 la capa externa (d) que constituye el recubrimiento entérico está presente en el pellet de la invención en una cantidad comprendida entre el 10% y el 15% en peso respecto al total del pellet.

Los pellets de la invención pueden obtenerse por técnicas
30 convencionales. Una revisión de las distintas técnicas de obtención de pellets con aplicaciones terapéuticas puede

encontrarse en el libro *Pharmaceutical Pelletization Technology*, editado por Isaac Ghebre-Sellassie, Marcel Dekker, Inc., 1989. En una realización particular, los pellets de la invención se obtienen aplicando las distintas capas mediante técnicas de recubrimiento de lecho fluido convencionales utilizando soluciones o suspensiones acuosas de los componentes de tales capas. Brevemente, en un aparato de lecho fluido se recubren los núcleos inertes con una primera capa que contiene el compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua, tal como HPMC o HPC, y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, talco. A continuación, se recubre dicha capa activa con una o más capas intermedias que contienen (i) un recubrimiento inerte no alcalino, formado por un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua, tal como HPMC o HPC, y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, talco y un pigmento, tal como dióxido de titanio; y (ii) un sistema de liberación modificada que comprende un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua, por ejemplo HPMC, y un polímero inerte, no alcalino, insoluble en agua, por ejemplo, EC o un copolímero de metacrilato de amonio. Esta capa intermedia puede estar formada por un número variable de capas de recubrimiento inerte y por un número variable de capas de liberación modificada separadas o bien puede estar formada por una única capa constituida por una mezcla de las capas de recubrimiento inerte y de liberación modificada o bien por una mezcla de ambos tipos. Finalmente, se aplica la capa de recubrimiento entérico que consiste en un polímero o copolímero resistente al jugo gástrico, tal como el constituido por ácido metacrílico metacrilato de metilo, un plastificante, por ejemplo, citrato de trietilo, y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente

aceptables, por ejemplo, talco.

Los pellets de la invención pueden administrarse en una forma farmacéutica apropiada, tal como una forma farmacéutica sólida, adecuada para su administración oral, por ejemplo, en forma de cápsulas de gelatina dura o pueden ser formuladas como comprimidos. La forma farmacéutica puede contener pellets con distintos perfiles de liberación modificada, es decir, con sistemas de liberación modificada que contienen una relación ponderal (polímero insoluble:polímero soluble) diferente, por ejemplo, pueden contener una mezcla de (i) pellets con un perfil de liberación rápida y (ii) pellets con un perfil de liberación lenta, en una relación (i):(ii), en peso, comprendida entre 10:90 y 90:10. Los pellets con un perfil de liberación lenta comprenden una relación polímero insoluble:polímero soluble en el sistema de liberación modificada mayor que en el caso de los pellets con un perfil de liberación rápida. En el sentido utilizado en esta descripción, el término "pellets con un perfil de liberación lenta" se refiere a pellets que liberan en un medio acuoso, pH 6,8, después de 30 minutos [es decir, 150 minutos si se cuentan las 2 horas en medio ácido (HCl) según la Monografía 724 de la USP para "Drug Release", en concreto para Delayed-Release (Enteric coated Articles)] un máximo de 50% de principio activo. Si la cantidad de principio activo liberado en tales condiciones es superior al 50% entonces dichos pellets se consideran, en esta descripción, "pellets con un perfil de liberación rápida". El Ejemplo 8 muestra unos datos ilustrativos de pellets con perfiles de liberación lenta y liberación rápida según la presente invención.

Por tanto, la invención proporciona una forma farmacéutica sólida de liberación modificada que contiene como principio activo un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido,

adecuada para su administración por vía oral, que comprende una pluralidad de los pellets de la invención, con el mismo o diferente perfil de liberación, en una cantidad terapéuticamente eficaz.

5 La forma farmacéutica de la invención puede obtenerse por métodos convencionales dependiendo de la forma concreta de administración. Una revisión de los distintos métodos para obtener formas farmacéuticas se menciona en el *Tratado de Farmacia Galénica*, C. Faulí i Trillo, Luzán 5, S.A. de Ediciones
10 (1993).

Los principios activos pueden administrarse en las mismas dosis y según los mismos protocolos que los de las formas farmacéuticas comerciales existentes. En general, la dosis de dicho principio activo está comprendida entre aproximadamente
15 1 mg/kg/día y 100 mg/kg/día, ajustada a las necesidades individuales de los pacientes y según el criterio del especialista.

La forma farmacéutica de la invención es resistente a la disolución en medio ácido, estable a su paso a través del jugo
20 gástrico y permite la liberación controlada del principio activo en un medio acuoso alcalino o neutro, las condiciones propias de la parte proximal del intestino delgado.

La invención también proporciona un método para la prevención y el tratamiento de trastornos relacionados con una
25 secreción de ácido gástrico anormal que comprende la administración a un paciente afectado por una secreción de ácido gástrico anormal de una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma farmacéutica de la invención.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención.
30 Los ensayos de liberación de principio activo se realizaron siguiendo el protocolo descrito en la Monografía 724 de la USP

para "Drug Release", en concreto para Delayed-Release (Enteric coated Articles).

EJEMPLO 1

5 Se prepara una suspensión del principio activo dispersando 80,40 g de principio activo [omeprazol o lansoprazol], 64,33 g de HPMC y 20,12 g de talco, en 642,86 g de agua purificada (desionizada).

10 En un aparato de lecho fluido se introducen 563,03 g de núcleos inertes, esféricos, uniformes, de 1,0-1,2 mm, de sacarosa, sobre los que se pulveriza la suspensión previamente obtenida. Después de pulverizar, y antes de aplicar la segunda capa, las esferas obtenidas (los núcleos inertes recubiertos con la capa activa) se secan.

15 En 402,86 g de agua purificada se dispersan 60,54 g de HPMC, 8,04 g de talco y 8,03 g de dióxido de titanio, y la suspensión acuosa resultante se pulveriza sobre las esferas previamente obtenidas. Después de pulverizar, y antes de aplicar la siguiente capa, las esferas obtenidas se secan.

20 En 631,43 g de agua purificada se dispersan 36,20 g de HPMC y 44,25 g de una dispersión acuosa de etilcelulosa (EC) [relación HPMC:EC 55:45] y la suspensión acuosa resultante se pulveriza sobre las esferas previamente obtenidas. Después de pulverizar, y antes de aplicar la siguiente capa, las esferas
25 obtenidas se secan.

30 En 285,71 g de agua purificada se dispersan 88,50 g de copolímero de ácido metacrílico de calidad USP/Ph.Eur. (dispersión acuosa tipo C), 13,28 g de citrato de trietilo y 13,28 g de talco, y la suspensión acuosa resultante se pulveriza sobre las esferas previamente obtenidas. Después de pulverizar y aplicar esta capa de recubrimiento entérico las esferas

resultantes (pellets) se secan. Los pellets obtenidos tienen un perfil de liberación lento.

EJEMPLO 2

5 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con la excepción de que la suspensión que contenía los componentes de la capa intermedia de liberación modificada contenía 24,14 g de HPMC y 56,31 g de una dispersión acuosa de EC [relación HPMC:EC 70:30]. Los pellets obtenidos tienen un perfil de liberación muy lento.

EJEMPLO 3

Se prepara una suspensión del principio activo dispersando 81,79 g de principio activo [omeprazol o lansoprazol], 62,91 g de HPMC y 19,66 g de talco, en 629,10 g de agua purificada (desionizada).

En un aparato de lecho fluido se introducen 547,34 g de núcleos inertes, esféricos, uniformes, de 1,0-1,2 mm, de sacarosa, sobre los que se pulveriza la suspensión previamente obtenida. Después de pulverizar, y antes de aplicar la segunda capa, las esferas obtenidas (los núcleos inertes recubiertos con la capa activa) se secan.

En 393,20 g de agua purificada se dispersan 58,98 g de HPMC, 7,86 g de talco y 7,86 g de dióxido de titanio, y la suspensión acuosa resultante se pulveriza sobre las esferas previamente obtenidas. Después de pulverizar, y antes de aplicar la siguiente capa, las esferas obtenidas se secan.

En 786,40 g de agua purificada se dispersan 39,32 g de HPMC y 39,32 g de una dispersión acuosa de EC [relación HPMC:EC 50:50] y la suspensión acuosa resultante se pulveriza sobre las esferas previamente obtenidas. Después de pulverizar, y antes

de aplicar la siguiente capa, las esferas obtenidas se secan.

En 332,20 g de agua purificada se dispersan 103,81 g de copolímero de ácido metacrílico de calidad USP/Ph.Eur. (dispersión acuosa tipo C) [Eudragit® L30D], 15,57 g de citrato de trietilo [Eudraflex®], 15,59 g de talco, y la suspensión acuosa resultante se pulveriza sobre las esferas previamente obtenidas. Después de pulverizar y aplicar esta capa de recubrimiento entérico las esferas resultantes (pellets) se secan.

10

EJEMPLO 4

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 con la excepción de que la suspensión que contenía los componentes de la capa intermedia de liberación modificada contenía 31,46 g de HPMC y 47,18 g de una dispersión acuosa de EC [relación HPMC:EC 60:40]. Los pellets obtenidos tienen un perfil de liberación lento.

15

EJEMPLO 5

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 con la excepción de que la suspensión que contenía los componentes de la capa intermedia de liberación modificada contenía 23,59 g de HPMC y 55,05 g de una dispersión acuosa de EC [relación HPMC:EC 70:30]. Los pellets obtenidos tienen un perfil de liberación muy lento.

20

25

EJEMPLO 6

Se prepara una suspensión del principio activo dispersando 402 g de principio activo [omeprazol o lansoprazol], 321,65 g de HPMC y 100,6 g de talco, en 3.214,3 g de agua purificada (desionizada).

30

En un aparato de lecho fluido se introducen 2.815,15 g de núcleos inertes, esféricos, uniformes, de 1,0-1,2 mm, de sacarosa, sobre los que se pulveriza la suspensión previamente obtenida. Después de pulverizar, y antes de aplicar la segunda
5 capa, las esferas obtenidas (los núcleos inertes recubiertos con la capa activa) se secan.

En 2.014,3 g de agua purificada se dispersan 302,7 g de HPMC, 40,2 g de talco y 40,15 g de dióxido de titanio, y la suspensión acuosa resultante se pulveriza sobre las esferas
10 previamente obtenidas. Después de pulverizar, y antes de aplicar la siguiente capa, las esferas obtenidas se secan.

En 3.157,15 g de agua purificada se dispersan 162,91 g de HPMC y 957,36 g de una dispersión acuosa de EC [relación HPMC:EC: 70:30] y la suspensión acuosa resultante se pulveriza sobre las
15 esferas previamente obtenidas. Después de pulverizar, y antes de aplicar la siguiente capa, las esferas obtenidas se secan.

En 1.428,55 g de agua purificada se dispersan 1.475 g de copolímero de ácido metacrílico de calidad USP/Ph.Eur. (dispersión acuosa tipo C) [Eudragit® L30D], 66,4 g de citrato
20 de trietilo [Eudraflex®], 66,4 g de talco, y la suspensión acuosa resultante se pulveriza sobre las esferas previamente obtenidas. Después de pulverizar y aplicar esta capa de recubrimiento entérico las esferas resultantes (pellets) se secan. Los pellets obtenidos tienen el núcleo y 4 capas (activa,
25 recubrimiento inerte, liberación modificada y entérica) y un perfil de liberación muy lento.

EJEMPLO 7

Se prepara una suspensión del principio activo dispersando
30 402 g de principio activo [omeprazol o lansoprazol], 321,65 g de HPMC y 100,6 g de talco, en 3.214,3 g de agua purificada

(desionizada).

En un aparato de lecho fluido se introducen 2.815,15 g de núcleos inertes, esféricos, uniformes, de 1,0-1,2 mm, de sacarosa, sobre los que se pulveriza la suspensión previamente obtenida. Después de pulverizar, y antes de aplicar la segunda capa, las esferas obtenidas (los núcleos inertes recubiertos con la capa activa) se secan.

En 5.171,45 g de agua purificada se dispersan 465,61 g de HPMC, 40,2 g de talco, 40,15 g de dióxido de titanio y 957,36 g de una dispersión acuosa de EC [relación HPMC:EC 70:30] y la suspensión acuosa resultante se pulveriza sobre las esferas previamente obtenidas. Después de pulverizar, y antes de aplicar la siguiente capa, las esferas obtenidas se secan.

En 1.428,55 g de agua purificada se dispersan 1.475 g de copolímero de ácido metacrílico de calidad USP/Ph.Eur. (dispersión acuosa tipo C) [Eudragit® L30D], 66,4 g de citrato de trietilo [Eudraflex®], 66,4 g de talco, y la suspensión acuosa resultante se pulveriza sobre las esferas previamente obtenidas. Después de pulverizar y aplicar esta capa de recubrimiento entérico las esferas resultantes (pellets) se secan. Los pellets obtenidos tienen el núcleo y 3 capas [activa, intermedia (formada por el recubrimiento inerte y el sistema de liberación modificada) y entérica] y un perfil de liberación muy lento.

EJEMPLO 8

Liberación de principio activo

Siguiendo la metodología descrita en los Ejemplos precedentes se han preparado diversos lotes de pellets de omeprazol con sistemas de liberación modificada diferentes variando únicamente las cantidades relativas de HPMC y EC con

el fin de modificar la relación HPMC:EC.

El protocolo utilizado en el ensayo de liberación del principio activo es el descrito en la Monografía 724 de la USP para "Drug Release", en concreto para Delayed-Release (Enteric coated Articles). Se determinó el porcentaje de omeprazol liberado a diferentes tiempos en un medio acuoso (pH 6,8) después de haber mantenido previamente los distintos pellets durante 2 horas en medio HCl.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.



11111

11111

11111

11111

11111

11111

11111

Tabla 1

Porcentaje de liberación de Omeprazol a partir de pellets
con distintos perfiles de liberación

5	Tiempo (minutos)	Pellets con perfil de liberación rápida	Pellets con perfil de liberación lenta
	0	0	0
	120	0,4	0,8
	125	2,6	2
	130	34,6	2,8
10	135	70,8	5,3
	140	90,5	11,1
	150	92,2	25,9
	165	98,3	47,2
	185	100	58,2
15	210	100	73
	240	100	80,8

Este ensayo puso de manifiesto que aumentando la cantidad
de EC frente a la cantidad de HPMC presentes en el sistema de
20 liberación modificada se obtenían unos pellets con unos perfiles
de liberación de principio activo más lentos.

REIVINDICACIONES

1. Un pellet de liberación modificada gastrorresistente y de liberación sostenida, que contiene un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido como principio activo, que comprende:

(a) un núcleo inerte;

(b) una capa activa, depositada sobre dicho núcleo inerte (a), formada por un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua, y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables;

(c) una o más capas intermedias que comprenden:

(i) un recubrimiento inerte no alcalino, formado por un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua y uno o más excipientes inertes aceptables farmacéuticamente; y

(ii) un sistema de liberación modificada que comprende un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua y un polímero inerte, no alcalino, insoluble en agua;

estando dispuestas dicha capa o capas intermedias sobre dicha capa activa (b) que recubre al núcleo inerte; y

- (d) una capa externa dispuesta sobre dicha capa o capas intermedias (c) que consiste en un recubrimiento entérico.

5 2. Pellet según la reivindicación 1, en el que dicha capa o capas intermedias (c) contienen, separadamente:

- (i) una o más capas que constituyen dicho recubrimiento inerte no alcalino; y

10

- (ii) una o más capas que contienen dicho sistema de liberación modificada.

3. Pellet según la reivindicación 2, que comprende:

15

- (a) un núcleo inerte;

- (b) una capa activa, depositada sobre dicho núcleo inerte (a), formada por un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua, y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables;

20

- (c1) una capa intermedia que constituye un recubrimiento inerte no alcalino dispuesto sobre dicha capa activa (b) que recubre al núcleo inerte, formada por un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables;

25

30

- (c2) una capa intermedia de liberación modificada,

depositada sobre dicha capa inerte intermedia (c1) que comprende un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua y un polímero inerte, no alcalino, insoluble en agua; y

5

- (d) una capa externa dispuesta sobre dicha capa intermedia de liberación modificada (c2) que consiste en un recubrimiento entérico.

10

4. Pellet según la reivindicación 1, en el que dicha capa o capas intermedias (c) contienen, mezclados entre sí:

- (i) dicho recubrimiento inerte no alcalino; y

15

- (ii) dicho sistema de liberación modificada.

5. Pellet según la reivindicación 4, que comprende:

- (a) un núcleo inerte;

20

- (b) una capa activa, depositada sobre dicho núcleo inerte (a), formada por un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua, y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables;

25

- (c) una capa intermedia que comprende (i) un recubrimiento inerte no alcalino formado por un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, y (ii) un sistema de liberación

30

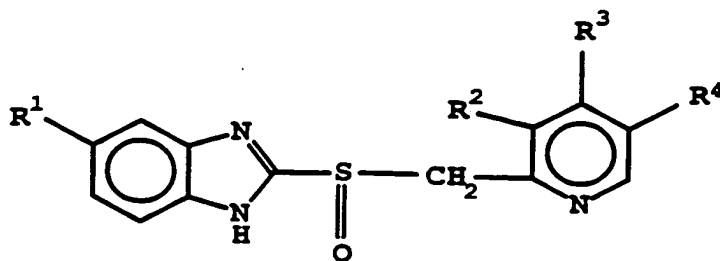
modificada que comprende un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua y un polímero inerte, no alcalino, insoluble en agua, estando dispuesta dicha capa intermedia sobre dicha capa activa (b) que recubre al núcleo inerte; y

- (d) una capa externa dispuesta sobre dicha capa intermedia (c) que consiste en un recubrimiento entérico.

6. Pellet según la reivindicación 1, en el que dicha capa o capas intermedias (c) comprende una mezcla formada por:

- (1) una o más capas de recubrimiento inerte y una o más capas de liberación modificada, y
- (2) una mezcla constituida por dicho recubrimiento inerte y dicho sistema de liberación modificada.

7. Pellet según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido es un compuesto de 2[(2-piridil)metilsulfinil]bencimidazol de fórmula (I)



(I)

5 donde

 R¹ es hidrógeno, metoxi o difluorometoxi,

 R² es metilo o metoxi,

 R³ es metoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o 3-metoxipropoxi, y

 R⁴ es hidrógeno o metilo.

10

 8. Pellet según la reivindicación 7, en el que dicho compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido se selecciona del grupo formado por omeprazol, lansoprazol y pantoprazol.

15

 9. Pellet según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho polímero inerte soluble en agua, no alcalino, presente en la capa activa (b) se selecciona entre hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) e hidroxipropilcelulosa (HPC).

20

 10. Pellet según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho polímero inerte soluble en agua, no alcalino, presente en la capa o capas intermedias (c) es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

25

 11. Pellet según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho polímero inerte soluble en agua, no alcalino, presente en la capa de liberación modificada es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

30

 12. Pellet según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho polímero inerte insoluble en agua, no alcalino,

presente en la capa de liberación modificada es etilcelulosa o un copolímero de metacrilato de amonio.

5 13. Pellet según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicha capa externa (d) comprende un polímero gastrorresistente, un plastificante y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables.

10 14. Un procedimiento para la obtención de un pellet de liberación modificada y gastrorresistente que contiene como principio activo un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, según las reivindicaciones 1-13, que comprende:

15 (i) aplicar sobre un núcleo inerte una suspensión acuosa de un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua, y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, para obtener una capa activa que recubre al núcleo inerte,

20 (ii) aplicar sobre dicha capa activa una o más capas intermedias, separadas y/o mezcladas entre sí, que contienen (i) un recubrimiento inerte no alcalino, formado por un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua, y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables; y (ii) un sistema de liberación modificada que
25 comprende un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua y un polímero inerte, no alcalino, insoluble en agua; separadas y/o mezcladas; y

30

(iii) recubrir dicha capa o capas intermedias con

una suspensión acuosa que comprende un polímero gastrorresistente, un plastificante y uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables para crear una capa externa de recubrimiento entérico.

5

15. Una forma farmacéutica sólida de liberación modificada que contiene como principio activo un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, adecuada para su administración por vía oral, que comprende una pluralidad de los pellets de liberación modificada y gastrorresistentes, que contienen como principio activo un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, según las reivindicaciones 1-13.

16. Forma farmacéutica según la reivindicación 15, en la que dicha pluralidad de pellets está formada por pellets que tienen un mismo perfil de liberación de principio activo.

17. Forma farmacéutica según la reivindicación 15, en la que dicha pluralidad de pellets está formada por una mezcla de pellets que tienen un perfil de liberación de principio activo diferente.

18. Forma farmacéutica según la reivindicación 17, en la que dicha pluralidad de pellets está formada por una mezcla de (i) pellets con un perfil de liberación rápida y (ii) pellets con un perfil de liberación lenta, en una relación (i):(ii), en peso, comprendida entre 10:90 y 90:10.

19. Forma farmacéutica según la reivindicación 15, seleccionada entre cápsulas de gelatina dura y comprimidos.